

Επιλογή σχημάτων θεραπείας εκρίζωσης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Στυλιανός Καραταπάνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία της *H. pylori* λοίμωξης έχει αλλάξει δραματικά την επιδημιολογία και τη φυσική ιστορία του πεπτικού έλκους και σημαντικού τμήματος του φάσματος της γαστρίτιδας, ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών για το γαστρικό καρκίνο καθώς επίσης και για τις εξωγαστρικές εκδηλώσεις της λοίμωξης. Μετά από αρκετές θεραπευτικές αναζητήσεις με τη χρησιμοποίηση πολλών θεραπευτικών σχημάτων η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει πλέον κατασταλάξει στα σχήματα εκείνα που επιτυγχάνουν μεγαλύτερο ποσοστό εκρίζωσης, με το μικρότερο χρόνο χορήγησης, το μικρότερο κόστος, τη μικρότερη αντοχή στα αντιβιοτικά και την καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς. Έχουν επίσης αποσαφηνιστεί οι προβληματισμοί για το ποιοι ασθενείς θα πρέπει να θεραπεύονται με τις συμφωνίες συναίνεσης, ενώ έχουν καθοριστεί οι καταστάσεις εκείνες στις οποίες απαιτείται έλεγχος της εκρίζωσης και μακροχρόνια παρακολούθηση.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Η χρήση της τριπλής θεραπείας θεωρείται η θεραπεία εκλογής στην εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*). Σύμφωνα με τη συμφωνία ομοφωνίας του Maastricht 2-2000 η θεραπεία πρώτης γραμμής στην εκρίζωση του *H. pylori* πρέπει να αποτελείται από ένα τριπλό εβδομαδιαίο σχήμα με τη χρήση ενός αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (PPI) δύο φορές την ημέρα ή κιτρικό βισμούθιο ρανιτιδίνη (RBC) (400mg) σε συνδυασμό με κλαριθρομυκίνη (500mg) δύο φορές την ημέρα και αμοξικιλίνη (1000mg) δύο φορές την ημέρα ή μετρονιδαζόλη (500mg) δύο φορές την ημέρα, όλος ο συνδυασμός για τουλάχιστον 7 ημέρες.¹ Σε περίπτωση αποτυχίας προτείνεται η δεύτερη γραμμή θεραπείας με τετραπλό σχήμα που αποτελείται από αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) δύο φορές την ημέρα, βισμούθιο (120mg) τέσσερις φορές την ημέρα, μετρονιδαζόλη (500mg) τρεις φορές την ημέρα και τετρακυκλίνη (500mg) τέσσερις φορές την ημέρα για τουλάχιστον 7 ημέρες. Το αρχικό θεραπευτικό σχήμα είναι προτιμότερο να στηρίζεται στο συνδυασμό κλαριθρομυκίνης (CLA) και αμοξικιλίνης (ΑΜΟ) παρά στο συνδυασμό CLA και μετρονιδαζόλης (ΜΕΤ), διότι ευνοεί πιθανά την επίτευξη καλύτερων ποσοστών εκρίζωσης του *H. pylori* με το τετραπλό σχήμα δεύτερης γραμμής. Η άποψη αυτή στηρίζεται στην πιθανότητα ανάπτυξης υψηλών ποσοστών δευτερογενούς αντίστασης του *H. pylori* στη ΜΕΤ μετά την εφαρμογή του συνδυασμού CLA-ΜΕΤ. Αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα προσφάτων μελετών που δείχνουν υψηλά ποσοστά αντοχής του *H. pylori* στα αντιβιοτικά CLA και ΜΕΤ μετά την εφαρμογή του συνδυασμού ομεπραζόλης (ΟΜΕ) CLA και ΜΕΤ (ΟCM-7) αλλά όχι μετά την εφαρμογή του συνδυασμού ΟCA-10.^{2,3} Τροποποιήσεις κάποιων πλευρών των κατευθυντηρίων οδηγιών μπορεί να δικαιολογηθούν στο επίπεδο του ειδικού γιατρού καθώς μπορεί να βοηθήσουν στην ανίχνευση παραγόντων που να καθορίζουν την έκβαση της θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα των διαφόρων PPIs δεν φαίνεται να διαφέρει σε διάφορες μελέτες. Σε μετανάλυση 666 μελετών, σε 53.228 ασθενείς με λοίμωξη από *H. pylori* με 132 διαφορετικά φάρμακα δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ομεπραζόλης, παντοπραζόλης και λανσοπραζόλης ή του τύπου της νιτροϊμιδαζόλης που χρησιμοποιήθηκε (μετρονιδαζόλη ή τινιδαζόλη).⁴ Διαπιστώθηκε επίσης ότι η αξιθρομυκίνη υστερεί της κλαριθρομυκίνης και ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη δόση της κλαριθρομυκίνης και την εθνικότητα του εξεταζόμενου πληθυσμού.

Όσον αφορά τους νεώτερους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων τη ραμπεπραζόλη και την εσομεπραζόλη δείχθηκε ότι η αποτελεσματικότητά τους σε τριπλά σχήματα εκρίζωσης εμφανίζεται ανάλογη με την αποτελεσμα-

τικότητα των κλασικών τριπλών σχημάτων που στηρίζονται στην ομεπραζόλη ή τη λανσοπραζόλη.⁵⁻⁸

Η επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής στην εκρίζωση του *H. pylori* είναι σημαντική για την αποδοτική από άποψη κόστους προσέγγιση της αντιμετώπισης της δυσπεψίας καθώς επίσης και την αποφυγή της πρωτογενούς αποτυχίας. Τα συνολικά ποσοστά εκρίζωσης φαίνεται να είναι ταυτόσημα με τις θεραπείες που βασίζονται σε ένα PPI ή στο RBC. Σε μια πρόσφατη μελέτη σύγκρισης τριπλών θεραπειών που βασίζονται σε PPI ή σε RBC ανακοινώθηκαν καλύτερα ποσοστά εκρίζωσης με τη χρήση του συνδυασμού RBC, κλαριθρομυκίνης και μετρονιδαζόλης.⁹ Ο συνδυασμός αυτός με κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη είναι γνωστό ότι δεν αποτελεί ιδιαίτερα επιθυμητό συνδυασμό γιατί περιορίζει σημαντικά τις επιλογές σε περίπτωση χορήγησης θεραπείας δεύτερης γραμμής. Τα ποσοστά εκρίζωσης και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται ότι είναι καλύτερο όταν οι θεραπείες που βασίζονται στο RBC χορηγηθούν ως δεύτερης γραμμής θεραπεία. Σε μια πρόσφατη μελέτη δείχθηκε ότι τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν 89,6% και 95,1% για ασθενείς που έλαβαν τέτοια θεραπεία σαν πρώτης γραμμής ή δεύτερης γραμμής αντίστοιχα.¹⁰ Οι θεραπείες που βασίζονται στο βισμούθιο φαίνεται ότι κατά κάποιον τρόπο υπερνικούν την αντίσταση στη μετρονιδαζόλη και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ανάλογες καταστάσεις. Σε ευρύτερο όμως επίπεδο παράγοντες συμμόρφωσης ευνοούν ακόμη τη χρήση τριπλών θεραπειών σαν πρώτης γραμμής θεραπεία στην εκρίζωση του *H. pylori*.

Η διάρκεια της θεραπείας εκρίζωσης έχει οριστεί από τη συνάντηση του Maastricht-2 σε τουλάχιστον 7 ημέρες, ενώ στις ΗΠΑ συνιστάται η 10ήμερη ή ακόμη και η 14ήμερη χορήγηση. Σε πρόσφατη μετανάλυση δείχθηκε ότι τα 14ήμερα σχήματα εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα 7ήμερα κατά 7-9%.¹¹ Ωστόσο η σύγκριση των 7ήμερων με τα 10ήμερα και των 10ήμερων με τα 14ήμερα έδειξε μια μη σημαντική τάση για καλύτερη αποτελεσματικότητα με τα μακρύτερα σχήματα, γεγονός που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Έχουν δοκιμαστεί επίσης και σχήματα με βραχύτερη διάρκεια (3-5 ημερών). Τα 5ήμερα τριπλά σχήματα φαίνεται να υστερούν από τα ανάλογα 7ήμερα σχήματα.¹² Έχουν δοκιμαστεί όμως και τετραπλά 5ήμερα σχήματα με την προσθήκη ενός τρίτου αντιβιοτικού και είναι πιθανόν να υπερέχουν από τα 7ήμερα τριπλά σχήματα.¹³

Σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας εκρίζωσης η θεραπεία δεύτερης γραμμής που θα επιλεγεί πρέπει να μην περιλαμβάνει αντιβιοτικά που ήδη χρησιμοποιήθηκαν επειδή είναι πιθανόν να έχει αναπτυχθεί αντίσταση του *H. pylori* σε αυτά.

ΝΕΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Η επιτυχία της εκρίζωσης καθορίζεται από πολλαπλούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την επίπτωση της πρωτογενούς αντίστασης στα αντιβιοτικά, τη συμμόρφωση και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση δεν διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα με τη χρήση διαφορετικών PPI που χρησιμοποιήθηκαν για 3, 5, 7 και 10 ημέρες.¹⁴ Τα 3ήμερα σχήματα εμφάνιζαν πτωχότερα ποσοστά εκρίζωσης, ενώ δεν διαπιστώθηκε υπεροχή του 10ήμερου σχήματος σε σύγκριση με το συμβατικό τριπλό εβδομαδιαίο σχήμα. Η αποτελεσματικότητα της χρήσης μονής δόσης PPI σε σχήματα εκρίζωσης μελετήθηκε σε μία πρόσφατη μετανάλυση. Συνολικά σε 13 μελέτες που περιλάμβαναν 2.391 ασθενείς¹⁵ διαπιστώθηκε υπεροχή των σχημάτων που χρησιμοποιούσαν διπλή δόση PPI σε σύγκριση με τα σχήματα που χρησιμοποιούσαν μονή δόση (ποσοστά εκρίζωσης 83,9% προς 77,7% με την πρόθεση για θεραπεία ανάλυση και 89% προς 81% με την κατά πρωτόκολλο ανάλυση).

Η χρήση της μονής κάψουλας που περιέχει βισμούθιο, μετρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη σε χορήγηση με ομεπραζόλη παρείχε ποσοστό εκρίζωσης 93% σε ασθενείς με αντίσταση στη μετρονιδαζόλη.¹⁶ Ανάλογα ποσοστά ανακοινώθηκαν με την ίδια κάψουλα σε μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος.¹⁷

Το κλασικό τετραπλό σχήμα χρησιμοποιείται τόσο σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά και σαν θεραπεία διάσωσης. Σε μια Ισπανική μελέτη επιτεύχθηκε 82% ποσοστό εκρίζωσης του *H. pylori* (με την πρόθεση για θεραπεία ανάλυση) σε 140 ασθενείς στους οποίους είχε αποτύχει το σύνηθες τριπλό που βασίζεται σε PPI.¹⁸ Δεν παρατηρήθηκαν επίσης διαφορές στα ποσοστά μεταξύ ασθενών με δυσπεψία και πεπτικό έλκος. Σε μια άλλη μελέτη το τετραπλό σχήμα δείχθηκε αποτελεσματικό (83% εκρίζωση, ITT ανάλυση) σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία μετά από την αποτυχία συμβατικού τριπλού σχήματος που εβασίζετο στο βισμούθιο.¹⁹

Από τους νεώτερους θεραπευτικούς παράγοντες οι κινολόνες 4ης γενιάς (λεβοφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη) εμφανίζονται με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Τα ποσοστά εκρίζωσης του *H. pylori* με τα φάρμακα αυτά σε συνδυασμό με PPI και AMO ή CLA αντίστοιχα ανέρχονται στο 90%, όταν χρησιμοποιούνται σαν πρώτης γραμμής θεραπεία.^{20,21} Σε μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 10ήμερα τριπλά σχήματα με βάση τη λεβοφλοξασίνη και συγκρίθηκαν με τα συνήθη 7ήμερα και 14ήμερα τετραπλά σχήματα σαν θεραπεία β' γραμμής. Στην ομάδα της LAR (levofloxacin, amoxicillin, rabeprazole) το ποσοστό εκρίζωσης ήταν 94% και στην ομάδα της LTR (levofloxacin,

tinidazole, rabeprazole) 90% τόσο με την πρόθεση για θεραπεία ανάλυση (ITT) όσο και την κατά πρωτόκολλο (PP) ανάλυση. Με το 7ήμερο TMBR σχήμα (tetracycline, metronidazole, bismouth salt, rabeprazole) τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν 63% και 69% αντίστοιχα, ενώ με το 14ήμερο TMBR τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 69% και 80% αντίστοιχα.²² Ενδιαφέροντα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν για τη χρησιμοποίηση του αντιφυματικού φαρμάκου ριφαμπουτίνη μετά από ανεπιτυχή εκρίζωση. Χορήγηση ριφαμπουτίνης 300mg ημερησίως για 10 μέρες, μαζί με αμυξυξιλίνη και παντοπραζόλη παρουσίασε εκρίζωση σε ποσοστό 86,6% έναντι 66,6% που παρουσίασε το κλασικό τετραπλό σχήμα με PPI και βισμούθιο.²³

Σύμφωνα με την ανακοίνωση ομοφωνίας του Maastricht-2000 έλεγχος επιβεβαίωσης της επιτυχίας της θεραπείας εκρίζωσης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εκρίζωσης. Ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας ή τη λήψη αντιβιοτικών και ενώσεων βισμούθιου και μια εβδομάδα τουλάχιστον μετά τη διακοπή των PPIs. Μέθοδος επιλογής είναι η δοκιμασία αναπνοής της ουρίας (UBT)²⁴ και εναλλακτικά η ανίχνευση του αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου στα κόπρανα.²⁵ Η δοκιμασία αναπνοής παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα που προσεγγίζει το 95%.²⁴ Σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπως σε επιπλεγμένο δωδεκαδακτυλικό έλκος, σε γαστρικό έλκος, σε χαμηλής διαφοροποίησης λέμφωμα και σε γαστρεκτομηθέντες ασθενείς λόγω γαστρικού καρκίνου η επιβεβαίωση της εκρίζωσης θα πρέπει να γίνεται με βιοψία μετά από γαστροσκόπηση. Επίσης σε περίπτωση αντοχής αντιβιοτικών απαιτείται λήψη βιοψιών και καλλιέργεια του βακτηριδίου.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η προνόση αποτελεί ένα βλεννολυτικό παράγοντα και σε μια μελέτη δείχθηκε ότι παρουσιάζει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της εκρίζωσης του *H. pylori* όταν προστίθεται σε τριπλό 14ήμερο σχήμα με βάση τη λανσοπραζόλη, την αμοξυκιλίνη και τη μετρονιδαζόλη.²⁶ Μολονότι η προνόση δεν διαθέτει in vitro βακτηριοκτόνες ιδιότητες θα μπορούσε να διευκολύνει την καλύτερη διάθεση των αντιβιοτικών με το να αφαιρεί ή να διασπά τη στιβάδα της βλέννης που επικαλύπτει το γαστρικό βλεννογόνο.

Βιοσυγκολλητικά μικροσφαιρίδια που περιέχουν το έναντι της ουρεάσης φάρμακο acetohydroxamic acid έχει δειχθεί ότι διαθέτουν in vitro δραστηριότητα έναντι του *H. pylori* και θα μπορούσε το νέο αυτό σύστημα διάθεσης φαρμάκου να δοκιμαστεί στην κλινική πράξη.²⁷

Οι προβιοτικοί παράγοντες αποτελούν επίσης μια άλλη εναλλακτική επικουρική προσέγγιση. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη δείχθηκε ότι η λήψη προ-

βιοτικών στη διάρκεια και για 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση τριπλού εβδομαδιαίου σχήματος, εσυνδυάζετο με σημαντικά μικρότερη συχνότητα ανεπιθυμητών ενεργειών από τα αντιβιοτικά και οδηγούσε σε καλύτερη συμμόρφωση και μεγαλύτερα ποσοστά εκρίζωσης σε σύγκριση με την ομάδα placebo.²⁸

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής πρέπει να επιλεγούν δύο θεραπείες οι οποίες αν χορηγηθούν διαδοχικά μπορεί να οδηγήσουν σε σχεδόν 100% εκρίζωση του *H. pylori*. Μια πρακτική προσέγγιση αποτελεί η χρήση του συνήθους τριπλού σχήματος που προτείνει η ομοφωνία του Maastricht-2 (με αμοξικιλίνη, και κλαριθρομυκίνη) σαν θεραπεία πρώτης γραμμής και σε περίπτωση αποτυχίας η χορήγηση 7ήμερου τετραπλού σχήματος σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής. Σε περίπτωση μη διάθεσης του τετραπλού σχήματος ή εφόσον αυτό αποτύχει στην εκρίζωση του βακτηριδίου πρέπει να υιοθετηθούν άλλες θεραπείες είτε με βάση τα αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν προηγούμενα ή με βάση τις δοκιμασίες ευαισθησίας στα αντιβιοτικά. Πολλαπλές αποτυχίες στην εκρίζωση του *H. pylori* πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση από τον ειδικό ο οποίος μπορεί να εκμεταλλευτεί την αποτελεσματικότητα νεώτερων αντιβιοτικών (π.χ. κινολόνες, furazolidine, rifabutin).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al and the European Helicobacter pylori Study Group. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-200 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
2. Peitz U, Sulliga M, Wolte K, et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:315-24.
3. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S. Effectiveness of two quadruple, tetracycline or clarithromycin containing second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:569-75.
4. Lahej RJF, van Rossum LGM, Jansen JBMJ et al. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
5. Hawkey C, Atherton J, Treichel J, Ravic M, Thiodlefsson B. Rabeprazole vs omeprazole in 7-day, triple therapy *H. pylori* eradication regimens for peptic ulcer. *Gastroenterology* 2001;120:A581.

6. Wong BC, Wong WM, Yee YK, et al. Rabeprazole-based 3-day and 7-day triple therapy vs omeprazole-base 7-day triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1959-65.
7. Tulassay Z, Kryszevski A, Dite P, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1457-65.
8. Veldhuyzen VZ, Lauritsen, Delchier JC, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;14:1605-11.
9. Farup PG, Tholfsen J, Wetternus S, Torp R, Hoie O, Lange OF. Comparison of three triple regimens with omeprazole or ranitidine bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1374-9.
10. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Modeo ME, Gigliobanco A. Efficacy and tolerability of ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and clarithromycin as first- or second-line therapy to cure *Helicobacter-pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1006-9.
11. Savarino V, Zentilin P, Pivari M, et al. The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:893-900.
12. Calvet X, Garcia N, Lopez T, et al. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
13. Ogura K, Yoshida H, Maeda S, et al. Clarithromycin-based triple therapy for non-resistant *Helicobacter pylori* infection. How long should it be given? *Scand J Gastroenterol* 2001;36:584-8.
14. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Rabeprazole-based therapies in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:751-64.
15. Valle M, Vergana M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1261-7.
16. O'Morain C, Borody T, Farley A, et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:415-20.
17. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxycillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:562-7.
18. Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C, et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1457-60.

19. Lin CK, Hsu PI, Lai KH, et al. One-week quadruple therapy is an effective salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients after failure of standard triple therapy. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:547-51.
20. Di Caro S, Assunta Zocco M, Cremonini F, et al. Levofloxacin based regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1309-12.
21. Di Caro S, Ojetti V, Zocco MA, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:527-32.
22. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Di Caro S, Santarelli L, et al. Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment : a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:627-33.
23. Kearny D. Management of *Helicobacter pylori* eradication failures. *DDW* 2002;123-5.
24. Gisbert JP. A critical review of the diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:135-43.
25. Gisbert JP, Pajares JM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by stool antigen determination: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2829-38.
26. Gotoh A, Akamatsu T, Shimizu T, et al. Additive effect of pronase on the efficacy of eradication therapy against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002;7:183-91.
27. Umamaheswari RB, Jain S, Tripathi PK, Agrawal GP, Jain NK. Floating-bioadhesive microspheres containing acetohydroxamic acid for clearance of *Helicobacter pylori*. *Drug Deliv* 2002;9:223-31.
28. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy – related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744-9.